

## 個別化医療のすすめ Vol.2 ～やっぱり必要なバイオマーカー～

2016.11.1 発行

### 個別化医療における費用対効果の観点

個別化医療を本コラムで取り上げるのは 2011 年以来、約 5 年ぶりとなります。決して新しくはないこのテーマを今再び取り上げるのは、個別化医療およびそのアプローチとしてのバイオマーカーに対して、社会的ニーズが従来以上に高まっていると強く感じるためです。本号では、昨今メディアで話題となっている高額薬剤問題について、その現状をご紹介します、費用対効果の観点からバイオマーカーがこの問題に妥当性のある解を見つけられる可能性があることについて考えてみたいと思います。

ここで、改めて個別化医療とバイオマーカーについておさらいしておきましょう。個別化医療とは患者さん個々人の個性にかなった医療を行うことです。その手段としてバイオマーカーというものがあります。バイオマーカーとは血液成分内に測定される遺伝子やたんぱく質等の物質を指し、ある疾病の存在や進行度をその濃度に反映させて図り知るための指標です。その種類としては、診断マーカー、予測マーカー（治療による効果を予測する）、モニタリングマーカー（治療による反応をみる）、毒性マーカー（薬剤の安全性を評価する）等があります。

### 未確立のバイオマーカー「PDL-1」

さて、高額薬剤批判の対象となっている薬剤はいくつかありますが、特にその象徴的存在であるのが小野薬

品の開発した抗がん剤「オブジーボ」です。肺癌患者さんが使うと年間薬剤費がおおよそ 3,500 万円と高額になることから社会問題化しています。この薬剤は患者さん自身の眠っていた免疫機能を起こしてあげることにより癌をたたくというメカニズム（免疫チェックポイント阻害剤と称されます）で、その画期性は発案者である京都大学の本庶佑氏がノーベル賞受賞候補者として挙げられることから明らかです。ただしすべての患者さんに効くわけではなく、その割には高額であることが問題となっているのです（この背景として、対象となる適応症が増えたときに薬価が据え置かれたことが原因なのですが、ここではその詳細説明は省きます）。

「オブジーボ」の効き目を左右する要素としてPDL-1というバイオマーカーの存在が知られています。図表 1 の【1】～【3】は「オブジーボ」とその類似薬の臨床試験の結果です。いずれも非小細胞肺癌（肺癌のうち 8 割程度をしめる主要なタイプの肺癌）の試験結果です。【1】は「オブジーボ」単剤と併用療法（オブジーボとイピリムマブ：イピリムマブはBMS社が開発した抗がん剤）を比較していますが、いずれにおいてもPDL-1 の発現が高いほど有効性（奏効率）が高まっているのがわかります。【2】はロシュと傘下の中外製薬が開発する「ティセントリック」という類似薬のデータです。こちらは「オブジーボ」が用いるPDL-1 よりもやや細かいバイオマーカーの設定であり、PDL-1 が発現している細胞を 2 つに分けています。TC（腫瘍細胞）と、IC

当資料は、ホームページ閲覧者の理解と利便性向上に資するための情報提供を目的としたものであり、投資勧誘や売買推奨を目的とするものではありません。また、当サイトの内容については、当社が信頼できると判断した情報および資料等に基づいておりますが、その情報の正確性、完全性等を保証するものではありません。これらの情報によって生じたいかなる損害についても、当社は一切の責任を負いかねます。

## アナリスト・コラム

(腫瘍浸潤免疫細胞)におけるPDL-1 発現の高さにより有効性を測っていますが、やはり高発現の場合に生存期間が長くなっていることがわかります。最後に【3】の試験です。「オブジーボ」とメルクの「キートルーダ」に関するデータですが、「オブジーボ」では、PDL-1 が5%以上、「キートルーダ」ではPDL-1 が50%以上という患者さんをターゲットにしたことで明暗が分かれました。すなわち、50%以上をターゲットとした「キートルーダ」では既存の化学療法に比べて有意に無増悪生存期間(治療薬の評価指標の一つで、癌が進行することなく安定している状態の期間のこと)が長くなったのに対して、「オブジーボ」では既存の化学療法に負けてしまったのです。これらの結果から、このPDL-1 というバイオマーカーが高発現している患者さんでは効き目がいいようだ、ということがわかります。問題は発現が低い患者さんです。図表1の【1】でわかるように1%未満でも14~15%は効いており、このことが問題を難しくしているのです。PDL-1 低発現の場合、相対的に効き目が劣るかもしれないと知りながらも効くかどうかはやってみなければわからず、投薬されている実情があります。つまりPDL-1 は結果的に予測マーカー(場合によってはモニタリングマーカー)としての有効性が確立していないということになります。今後は、PDL-1 低発現患者さんの中でさらに何らかの要素のある・なしで効く・効かないが分かっているのかといった分析や、有効性を

説明できる別の新たなマーカーの発見等が求められます。あるいは効かない人を選び出すマーカーを探せるかという視点も課題解決のポイントになるかもしれません。投薬により便益を得られる患者さんの母数を明らかにできるという意味において、(少なくとも効かない患者さんに無駄な医療費を費やしているという批判に対して)バイオマーカーは高額薬剤問題を解決できるパワーを持っていると言えるのではないのでしょうか。

### 病名がなくなる時代がくる？

もう少し広い意味における個別化医療として、遺伝子解析技術の進歩など、テクノロジーの進展も目覚ましいものがあります。一人の全遺伝子情報を解読するのに1日未満、1,000ドル以下で出来る時代になりました。後天的に変化する遺伝子発現機構(エピジェノミクス)の研究も進展しつつあります。肺がんにおいても個人のタイプ別の治療がなされるようになり、「肺がん」などという病名そのものはあまり意味をなさなくなっていくかもしれません。同じ病名で同じ薬をもらう時代は過去のものとなり、様々な病態に対する治療の選択肢をバイオマーカーが決定づける、そんな治療のパラダイムシフトが起きそうな予感がしています。

調査部 リサーチ・アナリスト  
(医薬品・医療機器・化粧品トイレータリー担当)  
堀 恵

(図表1) 免疫チェックポイント阻害剤におけるマーカーと有効性の関係

#### 【1】「オブジーボ」CheckMate012試験

PDL1発現		全体	1%未満	1%以上	50%以上
奏効率	単剤	23%	14%	28%	50%
	併用	39-47%	15%	57%	92%

#### 【2】「ティセントリック」OAK試験

PDL1発現		TCorICで1%以上	TCandICで1%未満	TC50%以上orIC10%以上
生存期間中央値	ティセントリック	15.7か月	12.6か月	20.5か月
	化学療法	10.3か月	8.9か月	8.9か月

※TC=腫瘍細胞、IC=腫瘍浸潤免疫細胞

#### 【3】「オブジーボ」CheckMate-026試験

PDL1発現		5%以上
無増悪生存期間	オブジーボ	4.2か月
	化学療法	5.9か月

#### 「キートルーダ」KeyNote-024試験

PDL1発現		50%以上
無増悪生存期間	キートルーダ	10.3か月
	化学療法	6か月

出所:各社のリリース等から明治安田アセットマネジメント作成

当資料は、ホームページ閲覧者の理解と利便性向上に資するための情報提供を目的としたものであり、投資勧誘や売買推奨を目的とするものではありません。また、当サイトの内容については、当社が信頼できると判断した情報および資料等に基づいておりますが、その情報の正確性、完全性等を保証するものではありません。これらの情報によって生じたいかなる損害についても、当社は一切の責任を負いかねます。